

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/005898

International filing date: 29 March 2005 (29.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-110427  
Filing date: 02 April 2004 (02.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 20 May 2005 (20.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2004年 4月 2日

出願番号  
Application Number: 特願 2004-110427

パリ条約による外国への出願に用いる優先権の主張の基礎となる出願の国コードと出願番号  
The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is

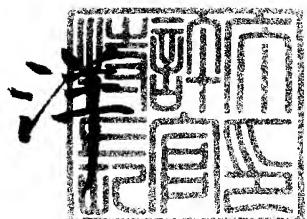
出願人  
Applicant(s): オリンパス株式会社

J P 2004-110427

2005年 4月 27日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 04P00953  
【提出日】 平成16年 4月 2日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 G02B 21/00  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリンパス株式会社内  
【氏名】 河野 芳弘  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリンパス株式会社内  
【氏名】 清水 敬之  
【特許出願人】  
【識別番号】 000000376  
【氏名又は名称】 オリンパス株式会社  
【代理人】  
【識別番号】 100058479  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 鈴江 武彦  
【電話番号】 03-3502-3181  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100091351  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 河野 哲  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100084618  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 村松 貞男  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100100952  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 風間 鉄也  
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 011567  
【納付金額】 16,000円  
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 0010297

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

生体・臓器・組織を内から照明するための照明装置と、

生体・臓器・組織を外から撮影して生体・臓器・組織の透過像と蛍光像の少なくとも一方の光学像を取得するための撮影装置とを備えている、生体・臓器・組織の観察装置。

【請求項 2】

請求項 1において、照明装置は、照明光・励起光を発する光源と、照明光・励起光を外部に射出する光射出部とを備えており、光射出部は生体・臓器・組織に導入可能である、生体・臓器・組織の観察装置。

【請求項 3】

請求項 2において、撮影装置は、生体・臓器・組織からの光を結像させる結像光学系と、結像光学系によって結像された光学像を光電変換して画像信号を生成する撮像素子とを備えており、さらに、画像を表示するための表示装置と、撮影装置からの画像信号を処理して表示装置に表示する画像を形成するための画像処理部とを備えている、生体・臓器・組織の観察装置。

【請求項 4】

請求項 3において、画像処理部は、画像を記録するための画像記録部をさらに備えている、生体・臓器・組織の観察装置。

【請求項 5】

請求項 2において、照明装置は、光射出部からの照明光・励起光の射出を制御する制御部をさらに備えている、生体・臓器・組織の観察装置。

【請求項 6】

請求項 2において、照明装置は、光射出部から射出される照明光・励起光の波長を切り換える手段をさらに備えている、生体・臓器・組織の観察装置。

【請求項 7】

請求項 3において、照明装置は、生体・臓器・組織を内から撮影する撮影機能を有している、生体・臓器・組織の観察装置。

【請求項 8】

請求項 7において、表示装置は、生体・臓器・組織を外から撮影した画像と、生体・臓器・組織を内から撮影した画像とを表示する、生体・臓器・組織の観察装置。

【請求項 9】

請求項 3において、撮影装置は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部は透過像の画像と蛍光像の画像とを形成し、表示装置は透過像の画像と蛍光像の画像とを並べて表示する、生体・臓器・組織の観察装置。

【請求項 10】

請求項 3において、撮影装置は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部は透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像を形成し、表示装置は透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像を表示する、生体・臓器・組織の観察装置。

【請求項 11】

請求項 3において、撮影装置は蛍光像を取得し、画像処理部は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを形成し、表示装置は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを並べて表示する、生体・臓器・組織の観察装置。

【請求項 12】

請求項 3において、撮影装置は蛍光像を取得し、画像処理部は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像を形成し、表示装置は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像を表示する、生体・臓器・組織の観察装置。

【請求項 13】

請求項 3において、撮影装置は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを形成し、表示装置は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを並べて表示する、生体・臓器・組織の観察装置。

#### 【請求項 1 4】

請求項 3において、撮影装置は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像を形成し、表示装置は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像を表示する、生体・臓器・組織の観察装置。

#### 【請求項 1 5】

請求項 3において、照明装置は、光射出部から射出される励起光の波長を切り換える手段を備えており、照明装置は、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて励起光の種類に対応した複数の蛍光を分離して複数の蛍光像の画像を形成する、生体・臓器・組織の観察装置。

#### 【請求項 1 6】

請求項 3において、照明装置は、光射出部から射出される励起光の波長を切り換える手段を備えており、照明装置は、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて生体・臓器・組織の自家蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を形成する、生体・臓器・組織の観察装置。

#### 【請求項 1 7】

請求項 3において、撮影装置は、撮像素子に入射する蛍光の波長を切り換える手段を備えており、照明装置は、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、撮影装置は複数の異なる波長域で撮影し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて少なくとも二つの蛍光物質に対応した少なくとも二つの蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも二つの蛍光像の画像を形成する、生体・臓器・組織の観察装置。

#### 【請求項 1 8】

請求項 3において、撮影装置は、撮像素子に入射する蛍光の波長を切り換える手段を備えており、照明装置は、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、撮影装置は複数の異なる波長域で撮影し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて生体・臓器・組織の自家蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を形成する、生体・臓器・組織の観察装置。

#### 【請求項 1 9】

請求項 3において、照明装置は、第一物質と、第一物質と結合したときに共鳴エネルギー転移現象を起こす第二物質とを含む生体・臓器・組織を内から照明し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された蛍光像の画像信号に基づいて生体・臓器・組織内の分子の相関や結合を検出する、生体・臓器・組織の観察装置。

#### 【請求項 2 0】

請求項 1において、照明装置は、照明光・励起光を外部に射出する複数の光射出部を有し、光射出部はいずれも生体・臓器・組織に導入可能である、生体・臓器・組織の観察装置。

#### 【請求項 2 1】

請求項 2において、照明装置は、光射出部の先端に取り付けられた、光を拡散させるバルーンをさらに備えている、生体・臓器・組織の観察装置。

#### 【請求項 2 2】

請求項 1において、生体は生きた哺乳類であり、哺乳類は、マウス・ラット・ウサギ・猫・犬・豚・牛・羊・ヤギ・馬・猿・ゴリラ・チンパンジー・人間を含んでいる、生体・臓器・組織の観察装置。

#### 【請求項 2 3】

請求項 1において、臓器は、脳・肺・肝臓・脾臓・骨髄・胸腺・心臓・リンパ・血液・骨・軟骨・臍臓・肝臓・胆嚢・胃・腸・精巣・卵巣・子宮・直腸・神経系・線・血管を含んでいる、生体・臓器・組織の観察装置。

#### 【請求項 2 4】

請求項 1において、組織は、複数の細胞が三次元的に構成されているものである、生体・臓器・組織の観察装置。

【請求項 2 5】

生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影する、生体・臓器・組織の観察方法。

【請求項 2 6】

請求項 2 5において、照明光・励起光を外部に射出する光射出部を生体・臓器・組織に導入し、光射出部から照明光・励起光を射出して生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影して生体・臓器・組織の透過像と蛍光像の少なくとも一方の光学像を取得し、取得した光学像の画像を表示装置に表示する、生体・臓器・組織の観察方法。

【請求項 2 7】

請求項 2 6において、生体・臓器・組織の腔に光射出部を挿入して照明する、生体・臓器・組織の観察方法。

【請求項 2 8】

請求項 2 6において、光射出部を生体・臓器・組織に刺して照明する、生体・臓器・組織の観察方法。

【請求項 2 9】

請求項 2 6において、光射出部を生体・臓器・組織に押し当てて照明する、生体・臓器・組織の観察方法。

【請求項 3 0】

請求項 2 7において、生体の口腔または鼻腔または子宮腔または肛門または耳の穴から光射出部を挿入して照明する、生体・臓器・組織の観察方法。

【請求項 3 1】

請求項 2 6において、さらに生体・臓器・組織を内から撮影し、生体・臓器・組織を外から撮影した画像と生体・臓器・組織を内から撮影した画像とを表示装置に表示する、生体・臓器・組織の観察方法。

【請求項 3 2】

請求項 2 6において、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、透過像の画像と蛍光像の画像とを並べて表示装置に表示する、生体・臓器・組織の観察方法。

【請求項 3 3】

請求項 2 6において、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像を表示装置に表示する、生体・臓器・組織の観察方法。

【請求項 3 4】

請求項 2 6において、生体・臓器・組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを表示装置に並べて表示する、生体・臓器・組織の観察方法。

【請求項 3 5】

請求項 2 6において、生体・臓器・組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像を表示装置に表示する、生体・臓器・組織の観察方法。

【請求項 3 6】

請求項 2 6において、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを並べて表示装置に表示する、生体・臓器・組織の観察方法。

【請求項 3 7】

請求項 2 6において、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像を表示装置に表示する、生体・臓器・組織の観察方法。

### 【請求項 3 8】

請求項 2 6において、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて励起光の種類に対応した複数の蛍光を分離して複数の蛍光像の画像を得る、生体・臓器・組織の観察方法。

### 【請求項 3 9】

請求項 2 6において、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて生体・臓器・組織の自家蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を得る、生体・臓器・組織の観察方法。

### 【請求項 4 0】

請求項 2 6において、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、透過波長帯域が異なる複数のフィルターを介して生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて少なくとも二つの蛍光物質に対応した少なくとも二つの蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも二つの蛍光像の画像を得る、生体・臓器・組織の観察方法。

### 【請求項 4 1】

請求項 2 6において、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、透過波長帯域が異なる複数のフィルターを介して生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて生体・臓器・組織の自家蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を得る、生体・臓器・組織の観察方法。

### 【請求項 4 2】

請求項 2 6において、第一物質と、第一物質と結合したときに共鳴エネルギー転移現象を起こす第二物質とを含む生体・臓器・組織を外から撮影して取得した蛍光像の画像に基づいて生体・臓器・組織内の分子の相関や結合を検出する、生体・臓器・組織の観察方法。

### 【請求項 4 3】

請求項 2 5において、照明光・励起光を外部に射出する複数の光射出部を生体・臓器・組織に導入して生体・臓器・組織を内から照明する、生体・臓器・組織の観察方法。

### 【請求項 4 4】

請求項 2 6において、光射出部から射出される照明光・励起光を拡散させて照明する、生体・臓器・組織の観察方法。

### 【請求項 4 5】

請求項 2 5において、生体は生きた哺乳類であり、哺乳類は、マウス・ラット・ウサギ・猫・犬・豚・牛・羊・ヤギ・馬・猿・ゴリラ・チンパンジー・人間を含んでいる、生体・臓器・組織の観察方法。

### 【請求項 4 6】

請求項 2 5において、臓器は、脳・肺・肝臓・脾臓・骨髓・胸腺・心臓・リンパ・血液・骨・軟骨・臍臓・肝臓・胆嚢・胃・腸・精巣・卵巣・子宮・直腸・神経系・線・血管を含んでいる、生体・臓器・組織の観察方法。

### 【請求項 4 7】

請求項 2 5において、組織は、複数の細胞が三次元的に構成されているものである、生体・臓器・組織の観察方法。

### 【請求項 4 8】

照明光・励起光を外部に射出する光射出部を生体・臓器・組織に導入し、光射出部から照明光・励起光を射出して生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影して生体・臓器・組織の蛍光像を取得し、取得した蛍光像の画像を他の画像と比較して生体・臓器・組織内の蛍光物質の量や面積の経時的变化を比較したり検討したりする、生体・臓器・組織を用いた実験方法。

### 【請求項 4 9】

請求項4.8において、さらに生体・臓器・組織を内から撮影して生体・臓器・組織の蛍光像を取得し、生体・臓器・組織を外から撮影した蛍光像の画像と生体・臓器・組織を内から撮影した蛍光像の画像とを用いて生体・臓器・組織内の蛍光物質の量や面積の変化をミクロ的かつマクロ的に観察することによって蛍光物質の量や面積の経時変化を比較または検討する、生体・臓器・組織を用いた実験方法。

#### 【請求項5.0】

請求項4.8において、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、透過像の画像と蛍光像の画像に基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する、生体・臓器・組織を用いた実験方法。

#### 【請求項5.1】

請求項4.8において、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、透過像と蛍光像とを重ねた画像に基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する、生体・臓器・組織を用いた実験方法。

#### 【請求項5.2】

請求項4.8において、生体・臓器・組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とに基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する、生体・臓器・組織を用いた実験方法。

#### 【請求項5.3】

請求項4.8において、生体・臓器・組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像に基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する、生体・臓器・組織を用いた実験方法。

#### 【請求項5.4】

請求項4.8において、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とに基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する、生体・臓器・組織を用いた実験方法。

#### 【請求項5.5】

請求項4.8において、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像に基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する、生体・臓器・組織を用いた実験方法。

#### 【請求項5.6】

請求項4.8において、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて励起光の種類に対応した複数の蛍光を分離して複数の蛍光像の画像を得ることによって生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する、生体・臓器・組織を用いた実験方法。

#### 【請求項5.7】

請求項4.8において、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて生体・臓器・組織の自家蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を得ることによって生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する、生体・臓器・組織を用いた実験方法。

#### 【請求項5.8】

請求項4.8において、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、透過波長帯域が異なる複数のフィルターを介して生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて少なくとも二つの蛍光物質に対応した少なくとも二つの蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも二つの蛍光像の画像を得ることによって生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する、生体・臓器・組織を用いた実験方法。

#### 【請求項5.9】

請求項4.8において、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、透過波長帯域が異なる複数のフィルターを介して生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複

数の蛍光像の画像に基づいて生体・臓器・組織の自家蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を得ることによって生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する、生体・臓器・組織を用いた実験方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】生体・臓器・組織の観察装置

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体・臓器・組織の観察装置に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、生体・臓器・組織の観察では、顕微鏡や実体顕微鏡を使用し、生体・臓器・組織の上面または下面から照明して蛍光像・反射像・透過像を得ている。また、内視鏡を用いた反射像や蛍光像の観察では、生体内で照明を行ない、生体内で撮像を行なっている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

生体・臓器・組織が厚くなるほど、照明光は吸収されやすくなるため、生体・臓器・組織内の観察したい部位を効率よく照明することは困難になる。

【0004】

また、生体・臓器・組織が厚くなるほど、自家蛍光が多くなるため、生体・臓器・組織内の観察したい部位を解像度よく観察することは困難になる。

【0005】

本発明は、このような実状を考慮して成されたものであり、その目的は、生体・臓器・組織を効率よく照明し解像度よく観察する技術を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、ひとつには、生体・臓器・組織の観察装置に向けられている。本発明の観察装置は、生体・臓器・組織を内から照明するための照明装置と、生体・臓器・組織を外から撮影して生体・臓器・組織の透過像と蛍光像の少なくとも一方の光学像を取得するための撮影装置とを備えており、照明装置は、照明光・励起光を発する光源と、照明光・励起光を外部に射出する光射出部とを備えており、光射出部は生体・臓器・組織に導入可能である。

【0007】

本発明は、ひとつには、生体・臓器・組織の観察方法に向けられている。本発明の観察方法は、照明光・励起光を外部に射出する光射出部を生体・臓器・組織に導入し、光射出部から照明光・励起光を射出して生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影して生体・臓器・組織の透過像と蛍光像の少なくとも一方の光学像を取得し、取得した光学像の画像を表示装置に表示する。

【0008】

本発明は、ひとつには、生体・臓器・組織を用いた実験方法に向けられている。本発明の実験方法は、照明光・励起光を外部に射出する光射出部を生体・臓器・組織に導入し、光射出部から照明光・励起光を射出して生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影して生体・臓器・組織の蛍光像を取得し、取得した蛍光像の画像を他の画像と比較して生体・臓器・組織内の蛍光物質の量や面積の経時的变化を比較したり検討したりする。

【発明の効果】

【0009】

本発明によれば、生体・臓器・組織を効率よく照明し解像度よく観察する技術が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

以下、図面を参照しながら本発明の実施形態について説明する。

【0011】

## 第一実施形態

本実施形態は、生体・臓器・組織の観察装置に向けられている。ここで、生体は生きた哺乳類であり、哺乳類は、マウス・ラット・ウサギ・猫・犬・豚・牛・羊・ヤギ・馬・猿・ゴリラ・チンパンジー・人間を含んでいる。臓器は、脳・肺・肝臓・脾臓・骨髄・胸腺・心臓・リンパ・血液・骨・軟骨・臍臓・肝臓・胆嚢・胃・腸・精巣・卵巣・子宮・直腸・神経系・線・血管を含んでいる。組織は、複数の細胞が三次元的に構成されているものである。

### 【0012】

図1は、本発明の第一実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。図1に示されるように、本実施形態の観察装置は、生体・臓器・組織を内から照明するための照明装置110と、生体・臓器・組織を外から撮影して生体・臓器・組織の透過像と蛍光像の少なくとも一方の光学像を取得するための撮影装置130とを備えている。

### 【0013】

照明装置110は、照明光・励起光を発する光源111と、照明光・励起光を外部に射出する光射出部116とを備えており、光射出部116は生体・臓器・組織に導入可能である。

### 【0014】

ここで、光射出部116を生体・臓器・組織に「導入」するとは、光射出部116を生体・臓器・組織の腔に挿入したり、光射出部116を生体・臓器・組織に刺したり、光射出部116を生体・臓器・組織に押し当てるなどをいう。

### 【0015】

光源111は、これに限定されないが、例えばキセノンランプや水銀灯やハロゲンランプで構成される。光射出部116は、これに限定されないが、例えばファイバーバンドルで構成される。

### 【0016】

本実施形態では、生体・臓器・組織すなわち観察対象はマウス191であり、光射出部116はマウス191の口腔から胃の中にまたは胃を通って腸の中まで挿入されている。光射出部116は、耳の穴や鼻腔や肛門や子宮腔からマウス191の体内に挿入されてもよい。

### 【0017】

照明装置110は、光射出部116からの照明光・励起光の射出を制御する制御部をさらに備えている。制御部は、これに限定されないが、例えばシャッター113で構成される。

### 【0018】

また照明装置110は、光射出部116から射出される照明光・励起光の波長を切り換える波長切り換え手段を備えている。波長切り換え手段は、例えば、透過波長帯域が異なる複数のバンドパスフィルターを含み、それらのうちの一つを選択的に光路上に配置し得る照明光フィルターターレット114で構成される。

### 【0019】

撮影装置130は、生体・臓器・組織からの光を結像させる結像光学系132と、結像光学系132によって結像された光学像を光電変換して画像信号を生成する撮像素子135とを備えている。撮影装置130は、倍率が異なる複数の結像光学系を含み、それらのうちの一つを選択的に光路上に配置し得る結像光学系ターレット131を備えている。結像光学系ターレット131は、例えば図2に示されるように、四つの結像光学系OS1～OS4を含んでいる。例えば、結像光学系OS1は5倍、結像光学系OS2は1.5倍、結像光学系OS3は1倍、結像光学系OS4は0.8倍の倍率を有している。結像光学系ターレット131は中心軸の周りに回転可能であり、結像光学系OS1～OS4のいずれかひとつを光路上に選択的に配置し得る。従って、生体・臓器・組織からの光を結像させる結像光学系132は、四つの結像光学系OS1～OS4のいずれかひとつで構成される。

## 【0020】

撮像素子135は、これに限定されないが、例えばCCDで構成される。

## 【0021】

撮影装置130はさらに、撮像素子135に入射する光（観察光や蛍光）の波長を切り換える波長切り換え手段を備えている。波長切り換え手段は、例えば、透過波長帯域が異なる複数のバンドパスフィルターを含み、それらのうちの一つを選択的に光路上に配置し得る受光用フィルターターレット134で構成される。

## 【0022】

また観察装置は、画像を表示するための表示装置140と、撮影装置130からの画像信号を処理して表示装置140に表示する画像を形成するための画像処理部150とをさらに備えている。画像処理部150は、これに限定されないが、例えばパソコンコンピューター（PC）で構成される。画像処理部150は、画像を記録するための画像記録部151をさらに備えている。画像記録部151は、これに限定されないが、例えばハードディスクで構成される。

## 【0023】

観察装置は、生体・臓器・組織を外から照明する照明光学系170をさらに備えている。照明光学系170は、例えば、照明光を発する光源171と、光源171からの照明光を伝達するファイバーバンドルとで構成されている。

## 【0024】

観察装置は、さらに、シャッター113・照明光フィルターターレット114・結像光学系ターレット131・受光用フィルターターレット134・光源171を制御するコントローラー160を備えている。

## 【0025】

本実施形態の観察装置において、光射出部116から射出された照明光・励起光はマウス191を内から照明する。光射出部116からの照明光・励起光の射出はシャッター113によって制御される。また、光射出部116からの照明光の波長は照明光フィルターターレット114によって切り換えられる。

## 【0026】

マウス191を透過した光やマウス191から発せられた蛍光の一部は結像光学系132に入射する。結像光学系132に入射した光は撮像素子135の受光面に結像される。結像光学系132には、結像光学系ターレット131によって、結像光学系OS1～OS4のうち、観察に適した倍率のものが適用される。

## 【0027】

結像光学系132からの光は、受光用フィルターターレット134を通って撮像素子135に入射する。撮像素子135に入射する光の波長は、受光用フィルターターレット134によって切り換えることができる。

## 【0028】

撮像素子135は結像された光学像を光電変換して画像信号を生成し、画像信号は画像処理部150に送られる。画像処理部150は画像信号を処理して表示装置140に表示する画像を形成し、画像は表示装置140に表示される。また画像は必要に応じてハードディスクなどの画像記録部151に記録される。

## 【0029】

図3は、本実施形態の観察装置による観察のフローチャートを示している。以下、図3を参照しながら本実施形態の観察装置による観察の手順について述べる。

## 【0030】

まず、照明装置110のファイバーバンドルからなる光射出部116を生体・臓器・組織に導入する（SA1）。具体的には、光射出部116を口からマウス191内に挿入する。

## 【0031】

次に、マウス191を光射出部116によって内から照明するか照明光学系170によ

って外から照明しながら生体・臓器・組織つまりマウス191の外にある撮影装置130のピントを観察部位に合わせる(SA2)。

【0032】

次に、透過像を撮影するか蛍光像を撮影するかを決める(SA3)。

【0033】

透過像の撮影を選んだ場合、以下の手順で透過像が撮影される。

【0034】

まず、必要であれば照明装置110で使用するフィルターを選ぶ(SA4)。選んだフィルターを照明光フィルターラッタ114によって光路上に配置する。フィルターが不要な場合は光路上にフィルターを配置しない。

【0035】

また、近赤外などの長い波長の光は可視光に比べて生体・臓器・組織を透過しやすいため、必要であれば撮影装置130で使用するフィルターを選ぶ(SA5)。選んだフィルターを受光用フィルターラッタ134によって光路上に配置する。フィルターが不要な場合は光路上にフィルターを配置しない。

【0036】

光射出部116から照明光・励起光を射出してマウス191を内から照明する。照明光学系170は消灯させておく。

【0037】

撮影装置130によって透過像を撮影する(SA6)。露光時間などが最適でなければ、照明と露光時間を最適化する。

【0038】

必要に応じて画像処理部150で透過像の微分画像を形成する(SA7)。微分画像は、生体・臓器・組織内の屈折率分布によって発生する散乱光をコントラストに変えて表示する。このため生体・臓器・組織の形状の認識を容易にする。

【0039】

透過像の画像を表示装置140に表示する(SA8)。透過像の微分画像を形成した場合には、図1に示される画像141と画像142のように、必要に応じて透過像の画像に並べて透過像の画像も表示装置140に表示する。これによって、撮影した部位の形態的特徴が観察できる。

【0040】

透過像の画像を画像記録部151に保存する(SA9)。透過像の微分画像を形成した場合には、必要に応じて透過像の画像も表示装置140に表示する。

【0041】

このように透過像の撮影では、撮影装置130は透過像を取得し、画像処理部150は透過像の微分画像を形成し、表示装置140は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを並べて表示する。

【0042】

透過像の撮影を選んだ場合、以下の手順で透過像が撮影される。

【0043】

まず、照明装置110で使用するフィルターを選ぶ(SA10)。選んだフィルターを照明光フィルターラッタ114によって光路上に配置する。これによって、蛍光蛋白質、例えば、GFP(Green Fluorescent Protein)、DsRed、RFP、CFP、YFP、かえでなどや、蛍光色素、例えば、FITC、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680、Alexa Fluor 700、Alexa Fluor 750、Rhodamine、Texas Red、Cy5、Cy5.5、Cy7、IRDye750、ICGなどに対応した波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明することができる。

【0044】

また、必要であれば撮影装置130で使用するフィルターを選ぶ(SA5)。選んだフィルターを受光用フィルターラッタ134によって光路上に配置する。フィルターが

不要な場合は光路上にフィルターを配置しない。例えば、特定の波長域の蛍光像を撮りたい場合は、所望の蛍光像に対応したバンドパスフィルターを光路上に配置する。これによって、臓器・組織内の蛍光蛋白質や蛍光色素に対応した蛍光像だけを撮像素子 135 によって選択的に撮影することができる。また、広い波長域の蛍光像を取りたい場合は、光路上にフィルターを配置しない。

#### 【0045】

光射出部 116 から照明光・励起光を射出してマウス 191 を内から照明する。照明光学系 170 は消灯させておく。

#### 【0046】

撮影装置 130 によって蛍光像を撮影する (SA6)。露光時間などが最適でなければ、照明と露光時間を最適化する。

#### 【0047】

必要に応じて画像処理部 150 で蛍光像の微分画像を形成する (SA7)。微分画像は、生体・臓器・組織内の屈折率分布によって発生する散乱光をコントラストに変えて表示する。このため生体・臓器・組織の形状の認識に有用である。

#### 【0048】

蛍光像の画像を表示装置 140 に表示する (SA8)。蛍光像の微分画像を形成した場合には、図 1 に示される画像 141 と画像 142 のように、必要に応じて蛍光像の画像に並べて蛍光像の画像を表示装置 140 に表示する。これによって、撮影した部位の形態的特徴が観察できる。

#### 【0049】

蛍光像の画像を画像記録部 151 に保存する (SA9)。蛍光像の微分画像を形成した場合には、必要に応じて蛍光像の画像も画像記録部 151 に保存する。

#### 【0050】

このように蛍光像の撮影では、撮影装置 130 は蛍光像を取得し、表示装置 140 は蛍光像の画像を表示する。この場合、蛍光像の画像を他の画像と比較することによって、生体・臓器・組織内の蛍光物質の量や面積などの経時的变化の比較を行なうことができる。

より好ましくは、撮影装置 130 は蛍光像を取得し、画像処理部 150 は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを形成し、表示装置 140 は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを並べて表示する。すなわち、生体・臓器・組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを表示装置 140 に並べて表示する。蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを比較することによって蛍光を発生している部位を特定することができる。あるいは、生体・臓器・組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とに基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置 (分布) や量や面積を検討したり確認したりしてもよい。

#### 【0051】

従来通り、生体・臓器・組織を外から照明した場合、生体・臓器・組織の表面で吸収された光が自家蛍光を発生させ、像のコントラストを低下させる要因となる。また、生体・臓器・組織の表面で反射された光が像のノイズとなることもある。さらに、生体・臓器・組織の表面は明るく照明されるが、生体・臓器・組織の内部は表面より暗く照明される。

#### 【0052】

これに対して本実施形態では、照明光・励起光を外部に射出する光射出部 116 を生体・臓器・組織に導入し、光射出部 116 から照明光・励起光を射出して生体・臓器・組織を内から照明している。これによって、自家蛍光の発生が抑えられる。また、生体・臓器・組織の観察したい部位を近くから照明することができる。また、生体・臓器・組織を内から照明しているため、生体・臓器・組織を外から照明した場合には問題となる、生体・臓器・組織の表面から反射光の像に対する悪影響も心配ない。さらに、生体・臓器・組織に導入された光射出部 116 すなわち生体・臓器・組織内に挿入された光射出部 116 または生体・臓器・組織に刺された光射出部 116 または生体・臓器・組織に押し当てられた光射出部 116 から射出された光は生体・臓器・組織の内部で多重反射するため生体・

臓器・組織が効率よく照明される。

#### 【0053】

その結果、本実施形態の観察装置は、生体・臓器・組織を効率よく照明し解像度よく観察することができる。

#### 【0054】

また、生体・臓器・組織の観察では、生体・臓器・組織の観察部位全体を撮影したり、観察部位中の特に興味がある部分を拡大して観察したりできることが望ましい。そのためには複数の結像光学系を切り換えることによって少なくとも1倍～5倍、望ましくは0.3倍～20倍の倍率で撮像素子上に光学像を投影できる必要がある。この倍率範囲が確保できない場合、低倍率観察装置と高倍率観察装置など、撮影したい光学像の倍率に適合した複数の観察装置で対応しなければならず、非常に使いにくいシステムになってしまふ。さらに、生体・臓器・組織の蛍光像を効率よく撮影するためには結像光学系が最適なNA（開口数）を有していることが望まれる。例えば、1倍の倍率でNAが0.05以上が確保されていない場合、蛍光像を効率よく撮像するのは非常に困難である。また、0.25以上のNAを確保することは、設計上、非常に困難である。

#### 【0055】

これに対して本実施形態の観察装置では、結像光学系ターレット131によって四つの結像光学系OS1～OS4を切り換えることによって0.8倍・1倍・1.5倍・5倍の四種類の倍率で生体・臓器・組織を観察できる。また、結像光学系ターレット131によって結像光学系を切り換える構成であるため、低倍率の結像光学系でも比較的大きいNAを確保することが容易である。これによって、低倍率時にも比較的明るい蛍光像を取得することができる。

#### 【0056】

これまでの説明から分かるように本実施形態では、まず、照明光・励起光を外部に射出する光射出部116を生体・臓器・組織に導入し、光射出部116から照明光・励起光を射出して生体・臓器・組織を内から照明する。

#### 【0057】

さらに、生体・臓器・組織を外から撮影して生体・臓器・組織の透過像と蛍光像の少なくとも一方の光学像を取得し、取得した光学像の画像を表示装置140に表示する。

#### 【0058】

例えば、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像を取得し、透過像の画像を表示装置140に表示する。

#### 【0059】

または、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像を取得し、透過像の画像と透過像の微分画像とを並べて表示装置140に表示する。

#### 【0060】

または、生体・臓器・組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像を表示装置140に表示する。あるいは、生体・臓器・組織を外から撮影して蛍光像を取得し、取得した蛍光像の画像を他の画像と比較することによって生体・臓器・組織内の蛍光物質の量や面積の経時的変化を比較したり検討したりしてもよい。

#### 【0061】

または、生体・臓器・組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを表示装置140に並べて表示する。あるいは、生体・臓器・組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とに基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置（分布）や量や面積を検討したり確認したりすることができる。

#### 【0062】

本実施形態では、生体・臓器・組織の腔に光射出部116を挿入して照明している。より詳しくは、生体・臓器・組織はマウス191であり、マウス191の口腔から光射出部116を挿入して照明している。しかし、光射出部116の挿入個所は口腔に限定されるものではなく、マウス191の鼻腔または子宮腔または肛門または耳の穴から光射出部1

16を挿入して照明してもよい。

#### 【0063】

また本実施形態では、生体・臓器・組織の腔つまりマウス191の口腔に光射出部116を挿入して照明しているが、光射出部116を生体・臓器・組織つまりマウス191に刺して照明したり、光射出部116を生体・臓器・組織つまりマウス191に押し当てて照明したりしてもよい。

#### 【0064】

##### 第二実施形態

本実施形態は、別の観察装置に向けられている。図4は、本発明の第二実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。本実施形態の観察装置は、図1に示した第一実施形態の観察装置に類似している。図4において、図1に示された部材と同一の参照符号で指示された部材は同様の部材であり、その詳しい説明は省略する。

#### 【0065】

図4に示されるように、本実施形態では、生体・臓器・組織は、切除されて間もない生きた牛の腸193であり、ファイバーバンドルから成る光射出部116が牛の腸193の中に挿入されている。本実施形態の観察装置は、第一実施形態と異なり、生体・臓器・組織を外から照明する照明光学系を備えていない。それ以外の構成は第一実施形態と同じである。

#### 【0066】

本実施形態の観察装置は、その構成が基本的に第一実施形態の観察装置と同じであるので、第一実施形態と同じ手法によって動作させることができる。

#### 【0067】

また、第一実施形態とは異なる以下に述べる手法によって動作させることも可能である。もちろん、第一実施形態と同様に、下記のいずれの動作の前にも、照明光・励起光を外部に射出する光射出部116を生体・臓器・組織に導入し、光射出部116から照明光・励起光を射出して生体・臓器・組織を内から照明する。

#### 【0068】

一つの手法としては、例えば、撮影装置130は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部150は透過像の画像と蛍光像の画像とを形成し、表示装置140は、図4中の画像143と画像144のように、透過像の画像と蛍光像の画像とを並べて表示する。すなわち、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、透過像の画像と蛍光像の画像とを並べて表示装置140に表示する。蛍光像の画像と透過像の画像とを比較することによって蛍光を発生している部位を特定することができる。あるいは、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像を取得し、透過像の画像と蛍光像の画像とに基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置（分布）や量や面積を検討したり確認したりしてもよい。

#### 【0069】

または、撮影装置130は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部150は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを形成し、表示装置140は、図4中の画像143と画像144のように、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを並べて表示する。すなわち、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを並べて表示装置140に表示する。蛍光像の画像と透過像の微分画像とを比較することによって蛍光を発生している部位を特定することができる。あるいは、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像を取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とに基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置（分布）や量や面積を検討したり確認したりしてもよい。

#### 【0070】

第一実施形態で述べたように、微分画像は、生体・臓器・組織内の屈折率分布によって発生する散乱光をコントラストに変えて表示しており、生体・臓器・組織の形状の認識を容易にするため、蛍光像の微分画像または透過像の微分画像を用いた比較では、蛍光発生

部位の特定がさらに容易である。

#### 【0071】

また別の手法としては、例えば、撮影装置130は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部150は透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像を形成し、図5中の画像145のように、表示装置140は透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像を表示する。すなわち、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像を表示装置140に表示する。蛍光像の画像と透過像の画像とを重ねた画像に基づいて蛍光を発生している部位を特定することができる。あるいは、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像を取得し、透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像に基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置（分布）や量や面積を検討したり確認したりしてもよい。

#### 【0072】

または、撮影装置130は蛍光像を取得し、画像処理部150は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像を形成し、図5中の画像145のように、表示装置140は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像を表示する。すなわち、生体・臓器・組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像を表示装置140に表示する。蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像に基づいて蛍光を発生している部位を特定することができる。あるいは、生体・臓器・組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像に基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置（分布）や量や面積を検討したり確認したりしてもよい。

#### 【0073】

または、撮影装置130は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部150は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像を形成し、図5中の画像145のように、表示装置140は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像を表示する。すなわち、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像を表示装置140に表示する。蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像に基づいて蛍光を発生している部位を特定することができる。あるいは、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像を取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像に基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置（分布）や量や面積を検討したり確認したりしてもよい。

#### 【0074】

##### 第三実施形態

本実施形態は、別の観察装置に向けられている。図5は、本発明の第三実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。本実施形態の観察装置は、図1に示した第一実施形態の観察装置に類似している。図5において、図1に示された部材と同一の参照符号で指示された部材は同様の部材であり、その詳しい説明は省略する。

#### 【0075】

図5に示されるように、本実施形態では、生体・臓器・組織は、切除されて間もない生きた牛の肝臓の組織195であり、ファイバーバンドルから成る光射出部116が牛の肝臓の組織195に押し当てられている。本実施形態の観察装置は、第一実施形態と異なり、生体・臓器・組織を外から照明する照明光学系を備えていない。それ以外の構成は第一実施形態と同じである。

#### 【0076】

図6は、本実施形態の観察装置による観察のフローチャートを示している。以下、本実施形態の観察装置による図6に従う観察の手順について述べる。

#### 【0077】

あらかじめ、透過波長域が異なる複数のフィルターを照明光フィルターラレット114に組み込んでおき、照明光フィルターラレット114によって光路上に配置するフィルターを切り換えることによって、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を

内から照明できるようにしておく。

#### 【0078】

生体・臓器・組織すなわち牛の肝臓の組織195で使用されている（単数か複数の）蛍光色素または（単数か複数の）蛍光蛋白質の励起波長を確認する（SB1）。蛍光色素または蛍光蛋白質の吸収波長分光特性データは、観察装置（例えば画像処理部150内のハードディスク）にあらかじめ記憶させておくか、特定の蛍光物質すなわち蛍光色素または蛍光蛋白質だけで染色されている部位があらかじめ分かっている場合にはその部位を実測して取得してもよい。

#### 【0079】

次に、確認した蛍光色素または蛍光蛋白質の吸収波長分光特性のピーク近くの波長の励起光で生体・臓器・組織すなわち牛の肝臓の組織195を励起し、生体・臓器・組織すなわち牛の肝臓の組織195の外にある撮影装置130によって撮影して蛍光画像を取得する（SB2）。

#### 【0080】

さらに、照明光フィルターラッターレット114のフィルターを切り換えて、別の蛍光色素または蛍光蛋白質の吸収波長分光特性のピーク近くの別の波長の励起光で生体・臓器・組織すなわち牛の肝臓の組織195を励起し、撮影装置130によって撮影して別の蛍光像を取得する（SB3）。つまり、別の波長の励起光で励起して別の蛍光像を取得する。

#### 【0081】

必要であればSB3の作業（励起光の波長の変更と撮影）を繰り返す（SB4）。

#### 【0082】

取得された複数の蛍光像の画像データから計算によって真の蛍光像の画像を求める（SB5）。真の蛍光像の画像は、使用している蛍光物質ごとの吸収波長分光データを実測データと比較し、蛍光物質ごとに蛍光を分離（特定）することによって求める。このようにして求める真の蛍光像の画像は、より多くの蛍光像を取得して計算するほど、輝度の誤差がより少ないものとなるが、その反面、蛍光色素や蛍光蛋白質の退色が多くなる。

#### 【0083】

求めた真の蛍光像の画像を表示装置140に表示する（SB6）。

#### 【0084】

さらに必要であれば、求めた真の蛍光像の画像を画像処理部150内の画像記録部151に保存する（SB7）。

#### 【0085】

このような処理を行なうことによって、蛍光物質ごとの複数の真の蛍光像の画像を得ることができる。また、自家蛍光の吸収波長分光特性をあらかじめ取得しておき、蛍光物質ごとの蛍光分離と同様の処理によって自家蛍光を分離して特定の蛍光物質の真の蛍光像の画像を得ることもできる。

#### 【0086】

このように本実施形態では、例えば、照明装置110は、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、画像処理部150は、撮影装置130によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて励起光の種類に対応した複数の蛍光を分離して複数の蛍光像の画像を形成する。すなわち、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて励起光の種類に対応した複数の蛍光を分離して複数の蛍光像の画像を得る。これによって、不要な蛍光の成分が取り除かれた複数の好適な蛍光像（真の蛍光像）の画像を得ることができる。また、これに基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置（分布）や量や面積を検討したり確認したりすることができる。

#### 【0087】

または、照明装置110は、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、画像処理部150は、撮影装置130によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて生体・臓器・組織の自家蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも一

つの蛍光像の画像を形成する。すなわち、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて生体・臓器・組織の自家蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を得る。これによって、自家蛍光の成分が取り除かれた好適な蛍光像（眞の蛍光像）の画像を得ることができる。また、これに基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置（分布）や量や面積を検討したり確認したりすることができる。

#### 【0088】

図7は、本実施形態の観察装置による別の観察のフローチャートを示している。以下、本実施形態の観察装置による図7に従う観察の手順について述べる。

#### 【0089】

あらかじめ、透過波長域が異なる複数のフィルターを受光用フィルターラレット134に組み込んでおき、受光用フィルターラレット134によって光路上に配置するフィルターを切り換えることによって、波長が異なる複数の蛍光像を選択的に撮影できるようにしておく。

#### 【0090】

生体・臓器・組織すなわち牛の肝臓の組織195で使用されている（単数か複数の）蛍光色素または（単数か複数の）蛍光蛋白質の蛍光波長分光特性を確認する（SC1）。蛍光色素または蛍光蛋白質の蛍光波長分光特性は、観察装置（例えば画像処理部150内のハードディスク）にあらかじめ記憶させておくか、特定の蛍光物質だけで染色されている部位があらかじめ分かっている場合にはその部位を実測して取得してもよい。

#### 【0091】

次に、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織すなわち牛の肝臓の組織195を励起し、確認した蛍光色素または蛍光蛋白質の蛍光波長分光特性のピーク近くの透過波長域を持つフィルターを介して生体・臓器・組織すなわち牛の肝臓の組織195の外にある撮影装置130によって撮影して蛍光画像を取得する（SC2）。

#### 【0092】

さらに、受光用フィルターラレット134のフィルターを切り換えて、別の蛍光色素または蛍光蛋白質の蛍光波長分光特性のピーク近くの透過波長域を持つ別のフィルターを介して撮影装置130によって撮影して別の蛍光像を取得する（SC3）。つまり、撮像素子135に入射する光の波長を変えて別の蛍光像を取得する。

#### 【0093】

必要であればSC3の作業（撮像素子135に入射する光の波長の変更と撮影）を繰り返す（SC4）。

#### 【0094】

取得された複数の蛍光像の画像データから計算によって眞の蛍光像の画像を求める（SC5）。眞の蛍光像の画像は、使用している蛍光物質ごとの蛍光波長分光特性データを実測データと比較し、蛍光物質ごとに蛍光を分離（特定）することによって求める。このようにして求める眞の蛍光像の画像は、より多くの蛍光像を取得して計算するほど、輝度の誤差がより少ないものとなるが、その反面、蛍光色素や蛍光蛋白質の退色が多くなる。

#### 【0095】

求めた眞の蛍光像の画像を表示装置140に表示する（SC6）。

#### 【0096】

さらに必要であれば、求めた眞の蛍光像の画像を画像処理部150内の画像記録部151に保存する（SC7）。

#### 【0097】

このような処理を行なうことによって、蛍光物質ごとの複数の眞の蛍光像の画像を得ることができる。また、自家蛍光の吸収波長分光特性をあらかじめ取得しておき、蛍光物質ごとの蛍光分離と同様の処理によって自家蛍光を分離して特定の蛍光物質の眞の蛍光像の画像を得ることもできる。

#### 【0098】

このように本実施形態では、例えば、照明装置110は、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、撮影装置130は複数の異なる波長域で撮影し、画像処理部150は、撮影装置130によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて少なくとも二つの蛍光物質に対応した少なくとも二つの蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも二つの蛍光像の画像を形成する。すなわち、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、透過波長帯域が異なる複数のフィルターを介して生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて少なくとも二つの蛍光物質に対応した少なくとも二つの蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも二つの蛍光像の画像を得る。これによって、不要な蛍光の成分が取り除かれた複数の好適な蛍光像（眞の蛍光像）の画像を得ることができる。また、これに基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置（分布）や量や面積を検討したり確認したりすることができる。

#### 【0099】

または、照明装置110は、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、撮影装置130は複数の異なる波長域で撮影し、画像処理部150は、撮影装置130によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて生体・臓器・組織の自家蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を形成する。すなわち、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、透過波長帯域が異なる複数のフィルターを介して生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて生体・臓器・組織の自家蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を得る。これによって、自家蛍光の成分が取り除かれた好適な蛍光像（眞の蛍光像）の画像を得ることができる。また、これに基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置（分布）や量や面積を検討したり確認したりすることができる。

#### 【0100】

#### 第四実施形態

本実施形態は、別の観察装置に向けられている。図8は、本発明の第四実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。本実施形態の観察装置は、図1に示した第一実施形態の観察装置に類似している。図8において、図1に示された部材と同一の参照符号で指示された部材は同様の部材であり、その詳しい説明は省略する。

#### 【0101】

図8に示されるように、本実施形態の観察装置は、第一実施形態の照明装置110に代えて別の照明装置210を備えている。照明装置210は、照明光・励起光を発する複数のレーザーが取り付け可能なレーザーコンバイナー211と、生体・臓器・組織に導入可能な光射出部216と、照明光・励起光を光射出部216に案内するとともに光射出部216から光を取り込んで結像させる生体内観察装置220と、生体内観察装置220によって結像された光学像を光電変換する撮像素子を含む受光部219とを備えている。

#### 【0102】

レーザーコンバイナー211には、アルゴンレーザーやヘリウムイオンレーザーやレーザーダイオードなどを取り付けることができる。生体内観察装置220はレーザーコンバイナー211から供給される照明光・励起光を光射出部216に導く。光射出部216は、例えば、ファイバーバンドルで構成され、生体内観察装置220から供給される照明光・励起光を射出する。

#### 【0103】

生体内観察装置220は、光射出部216を介して生体・臓器・組織を光学的に観察するための共焦点走査光学系を内蔵している。共焦点走査光学系は、走査手段としてガルバノメーターミラー222と、観察面すなわち射出される光ビームの収束点に対して共焦点の位置にあるピンホールとを含んでおり、光射出部216から射出される光ビームをガルバノメーターミラー222によって二次元的に走査するとともに、観察面近くからの光だけをピンホールによって選択的に取り出して結像させる。これによって、観察面から遠い部位から光射出部216に入射した不所望な光の影響のない良好な観察面の光学像を取得することができる。

#### 【0104】

観察装置は、さらに、結像光学系ターレット131・受光用フィルターターレット134を制御するコントローラー162と、レーザーコンバイナー211・ガルバノメータミラー222を制御するコントローラー164とを備えている。

#### 【0105】

本実施形態では、光射出部216から照明光・励起光を射出して生体・臓器・組織つまりマウス191を内から照明し、生体・臓器・組織つまりマウス191を外にある撮影装置130によって生体・臓器・組織つまりマウス191を外から撮影して透過像・蛍光像を取得するとともに、生体内観察装置220によって生体・臓器・組織つまりマウス191を内から撮影して光学像（反射像・蛍光像）を取得する。表示装置140は、撮影装置130によって取得された透過像・蛍光像の画像146と生体内観察装置220によって取得された光学像の画像147とを表示する。

#### 【0106】

生体・臓器・組織つまりマウス191を内から撮影して取得される光学像は共焦点光学系によって結像されるので、光射出部216から射出された照明光・励起光が生体・臓器・組織つまりマウス191の内部の表面で反射や散乱されて発生した不所望な光による悪影響をほとんど受けない。

#### 【0107】

このように本実施形態では、照明装置210が、生体・臓器・組織を内から照明する機能に加えて、生体・臓器・組織を内から撮影する撮影機能を有している。表示装置140は、生体・臓器・組織を外から撮影した画像と、生体・臓器・組織を内から撮影した画像とを表示する。すなわち、生体・臓器・組織を外から撮影するだけでなく、さらに生体・臓器・組織を内から撮影し、生体・臓器・組織を外から撮影した画像と生体・臓器・組織を内から撮影した画像とを表示装置140に表示する。これによって、生体・臓器・組織内の目的分子の広い範囲における分布状態と、生体・臓器・組織内の目的分子の組織レベル・細胞レベルでの分布状態とを容易に比較することができる。さらには、生体・臓器・組織を外から撮影した蛍光画像と生体・臓器・組織を内から撮影した蛍光画像とを用いて生体・臓器・組織内の蛍光物質の量や面積の変化をミクロ的かつマクロ的に観察することによって蛍光物質の量や面積の経時変化を比較または検討することもできる。

#### 【0108】

本実施形態の観察装置は、FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) やBRET (Bioluminescence Resonance Energy Transfer) と呼ばれる生体分子の相互作用を確認するための実験手法に適用することもできる。

#### 【0109】

FRETやBRETは、「共鳴エネルギー転移（RET）」を利用して、二つの物質（ドナーとアクセプター）が非常に接近した状態（または結合状態）にあるかないかを検出する手法である。ドナーが蛍光物質の場合はFRETと呼ばれ、ドナーとしてはCFP（蛍光蛋白質）、アクセプターとしてはYFP（蛍光蛋白質）やクエンチャーナなどが用いられる。ドナーが生体発光物質の場合はBRETと呼ばれ、ドナーとしてはルシフェラーゼ（生体発光物質）、アクセプターとしてはYFP（蛍光蛋白質）やクエンチャーナなどが用いられる。

#### 【0110】

ドナーの近傍（生理学的に相互作用が発生する程度の距離）に、ドナーと共鳴エネルギー転移現象を起こし得る物質（アクセプター）が存在すると、両者間に共鳴エネルギー転移が起きて、蛍光波長のピークがシフトしたり、蛍光の明るさが変化したりする。このとき、ドナーとアクセプターは結合している（相関がある）と呼ばれる。また、ドナーの近傍にアクセプターが存在しないときは、ドナーとアクセプターは結合していない（相関がない）と呼ばれる。

#### 【0111】

本実施形態の観察装置によって取得された蛍光像を調べることによって、二つの物質（

ドナーとアクセプター)が結合状態にあるかないかを調べることができる。これによって、例えば薬が患部に結合して効いているか否かを知ることができる。

### 【0112】

つまり、本実施形態の観察装置は、FRETやBRETへの適用において、照明装置は、蛍光色素や生体発光物質などの第一物質と、第一物質と結合したときに共鳴エネルギー転移現象を起こす第二物質とを含む生体・臓器・組織を内から照明し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された蛍光像の画像信号に基づいて生体・臓器・組織内の分子の相関や結合を検出する。すなわち、第一物質と、第一物質と結合したときに共鳴エネルギー転移現象を起こす第二物質とを含む生体・臓器・組織を外から撮影して取得した蛍光像の画像に基づいて生体・臓器・組織内の分子の相関や結合を検出する。これによって、生体・臓器・組織の中での分子の反応を可視化することができる。

### 【0113】

#### 第五実施形態

本実施形態は、別の観察装置に向けられている。図9は、本発明の第五実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。本実施形態の観察装置は、図1に示した第一実施形態の観察装置に類似している。図9において、図1に示された部材と同一の参照符号で指示された部材は同様の部材であり、その詳しい説明は省略する。

### 【0114】

図9に示されるように、本実施形態の観察装置では、照明装置110Aは、第一実施形態の光射出部116に代えて、照明光・励起光を外部に射出する複数の光射出部たとえば二つの光射出部117と118を有し、光射出部117と118はいずれも生体・臓器・組織に導入可能である。図9に図示される照明装置110Aは二つの光射出部117と118を備えているが、その個数はこれに限定されるものではなく、三つ以上の光射出部を備えていてもよい。

### 【0115】

光射出部117と118は、第一実施形態と同様に、これに限定されないが、例えばファイバーバンドルで構成される。本実施形態では生体・臓器・組織はマウス191であり、光射出部117は口からマウス191内に挿入されており、光射出部118は肛門からマウス191内に挿入されている。

### 【0116】

照影光・励起光は二つの光射出部117と118から射出されてマウス191を内から照明する。

### 【0117】

このように本実施形態では、照明光・励起光を外部に射出する複数の光射出部116を生体・臓器・組織に導入して生体・臓器・組織を内から照明する。これによって、生体・臓器・組織つまりマウス191を広い範囲にわたって内から照明できる。

### 【0118】

#### 第六実施形態

本実施形態は、別の観察装置に向けられている。図10は、本発明の第六実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。本実施形態の観察装置は、図8に示した第四実施形態の観察装置に類似している。図10において、図8に示された部材と同一の参照符号で指示された部材は同様の部材であり、その詳しい説明は省略する。

### 【0119】

図10に示されるように、本実施形態の観察装置では、照明装置210Aは、第四実施形態の照明装置210に加えて、さらに、照明光学系270を備えている。照明光学系270は、照明光・励起光を発する光源271と、照明光・励起光を外部に射出する光射出部272とを備えており、光射出部272は生体・臓器・組織に導入可能である。

### 【0120】

光源271は、これに限定されないが、例えばキセノンランプや水銀灯やハロゲンランプで構成される。光射出部272は、これに限定されないが、例えばファイバーバンドル

で構成される。

#### 【0121】

すなわち、照明装置210Aは、照明光・励起光を外部に射出する複数の光射出部たとえば光射出部216と光射出部272を有し、光射出部216と光射出部272はいずれも生体・臓器・組織に導入可能である。

#### 【0122】

本実施形態では生体・臓器・組織はマウス191であり、生体内観察装置220の光射出部216は口からマウス191内に挿入されており、照明光学系270の光射出部272は肛門からマウス191内に挿入されている。

#### 【0123】

照影光・励起光は光射出部216と光射出部272から射出されてマウス191を内から照明する。

#### 【0124】

このように本実施形態では、照明光・励起光を外部に射出する複数の光射出部116を生体・臓器・組織に導入して生体・臓器・組織を内から照明する。これによって、生体・臓器・組織つまりマウス191を広い範囲にわたって内から照明できる。

#### 【0125】

##### 第七実施形態

本実施形態は、別の観察装置に向けられている。図11は、本発明の第七実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。本実施形態の観察装置は、図1に示した第一実施形態の観察装置に類似している。図11において、図1に示された部材と同一の参照符号で指示された部材は同様の部材であり、その詳しい説明は省略する。

#### 【0126】

図11に示されるように、本実施形態の観察装置では、照明装置110は、光射出部116の先端に取り付けられた、光を拡散させるバルーンをさらに備えている。

#### 【0127】

この観察装置では、光射出部116から射出される照明光・励起光はバルーンで散乱されて、生体・臓器・組織すなわちマウス191に照射される。

#### 【0128】

つまり本実施形態では、光射出部116から射出される照明光・励起光を拡散させて照明している。これによって、生体・臓器・組織を広い範囲にわたって内から照明することができる

これまで、図面を参照しながら本発明の実施形態を述べたが、本発明は、これらの実施形態に限定されるものではなく、その要旨を逸脱しない範囲において様々な変形や変更が施されてもよい。

#### 【0129】

本発明は、ひとつには、生体・臓器・組織の観察装置に向けられており、下記の各項の観察装置を含んでいる。

#### 【0130】

1. 本発明の観察装置は、生体・臓器・組織を内から照明するための照明装置と、生体・臓器・組織を外から撮影して生体・臓器・組織の透過像と蛍光像の少なくとも一方の光学像を取得するための撮影装置とを備えている。ここで、光射出部を生体・臓器・組織に「導入」するとは、光射出部を生体・臓器・組織の腔に挿入したり、光射出部を生体・臓器・組織に刺したり、光射出部を生体・臓器・組織に押し当てたりすることをいう。

#### 【0131】

この観察装置では、生体・臓器・組織を内から照明する。これによって、生体・臓器・組織を効率よく照明し解像度よく観察することができる。

#### 【0132】

2. 本発明の別の観察装置は、第1項の観察装置において、照明装置は、照明光・励起光を発する光源と、照明光・励起光を外部に射出する光射出部とを備えており、光射出

部は生体・臓器・組織に導入可能である。

【0133】

この観察装置では、光射出部を生体・臓器・組織に導入して光射出部から照明光・励起光を射出することによって生体・臓器・組織を内から照明する。

【0134】

3. 本発明の別の観察装置は、第2項の観察装置において、撮影装置は、生体・臓器・組織からの光を結像させる結像光学系と、結像光学系によって結像された光学像を光電変換して画像信号を生成する撮像素子とを備えており、さらに、画像を表示するための表示装置と、撮影装置からの画像信号を処理して表示装置に表示する画像を形成するための画像処理部とを備えている。

【0135】

4. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、画像処理部は、画像を記録するための画像記録部をさらに備えている。

【0136】

5. 本発明の別の観察装置は、第2項の観察装置において、照明装置は、光射出部からの照明光・励起光の射出を制御する制御部をさらに備えている。

【0137】

6. 本発明の別の観察装置は、第2項の観察装置において、照明装置は、光射出部から射出される照明光・励起光の波長を切り換える手段をさらに備えている。

【0138】

この観察装置では、蛍光蛋白質、例えは、GFP (Green Fluorescent Protein)、DsRed、RFP、CFP、YFP、かえでなどや、蛍光色素、例えは、FITC、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680、Alexa Fluor 700、Alexa Fluor 750、Rhodamine、Texas Red、Cy5、Cy5.5、Cy7、IRDye750、ICGなどに対応した波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明することができる。

【0139】

7. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、照明装置は、生体・臓器・組織を内から撮影する撮影機能を有している。

【0140】

この観察装置では、生体・臓器・組織内の目的分子の広い範囲における分布状態と、生体・臓器・組織内の目的分子の組織レベル・細胞レベルでの高解像度の分布状態とを確認することができる。

【0141】

8. 本発明の別の観察装置は、第7項の観察装置において、表示装置は、生体・臓器・組織を外から撮影した画像と、生体・臓器・組織を内から撮影した画像とを表示する。

【0142】

この観察装置では、生体・臓器・組織内の目的分子の広い範囲における分布状態と、生体・臓器・組織内の目的分子の組織レベル・細胞レベルでの分布状態とを容易に比較することができる。

【0143】

9. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、撮影装置は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部は透過像の画像と蛍光像の画像とを形成し、表示装置は透過像の画像と蛍光像の画像とを並べて表示する。

【0144】

この観察装置では、蛍光像と透過像とを比較することによって蛍光を発生している部位を特定することができる。

【0145】

10. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、撮影装置は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部は透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像を形成し、表示装置は透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像を表示する。

## 【0146】

この観察装置では、蛍光像の画像と透過像の画像とを重ねた画像に基づいて蛍光を発生している部位を特定することができる。

## 【0147】

11. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、撮影装置は蛍光像を取得し、画像処理部は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを形成し、表示装置は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを並べて表示する。

## 【0148】

微分画像は、生体・臓器・組織内の屈折率分布によって発生する散乱光をコントラストに変えて表示しているため生体・臓器・組織の形状の認識を可能にする。

## 【0149】

この観察装置では、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを比較することによって蛍光を発生している部位を特定することができる。

## 【0150】

12. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、撮影装置は蛍光像を取得し、画像処理部は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像を形成し、表示装置は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像を表示する。

## 【0151】

この観察装置では、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像に基づいて蛍光を発生している部位を特定することができる。

## 【0152】

13. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、撮影装置は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを形成し、表示装置は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを並べて表示する。

## 【0153】

この観察装置では、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを比較することによって蛍光を発生している部位を特定することができる。

## 【0154】

14. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、撮影装置は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像を形成し、表示装置は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像を表示する。

## 【0155】

この観察装置では、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像に基づいて蛍光を発生している部位を特定することができる。

## 【0156】

15. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、照明装置は、光射出部から射出される励起光の波長を切り換える手段を備えており、照明装置は、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて励起光の種類に対応した複数の蛍光を分離して複数の蛍光像の画像を形成する。

## 【0157】

この観察装置では、蛍光物質の分布や量などを確認することができる。

## 【0158】

16. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、照明装置は、光射出部から射出される励起光の波長を切り換える手段を備えており、照明装置は、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて生体・臓器・組織の自家蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を形成する。

## 【0159】

この観察装置では、蛍光物質の分布や量などを確認することができる。

## 【0160】

17. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、撮影装置は、撮像素子に入射する蛍光の波長を切り換える手段を備えており、照明装置は、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、撮影装置は複数の異なる波長域で撮影し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて少なくとも二つの蛍光物質に対応した少なくとも二つの蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも二つの蛍光像の画像を形成する。

## 【0161】

この観察装置では、蛍光物質の分布や量などを確認することができる。

## 【0162】

18. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、撮影装置は、撮像素子に入射する蛍光の波長を切り換える手段を備えており、照明装置は、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、撮影装置は複数の異なる波長域で撮影し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて生体・臓器・組織の自家蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を形成する。

## 【0163】

この観察装置では、蛍光物質の分布や量などを確認することができる。

## 【0164】

19. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、照明装置は、第一物質と、第一物質と結合したときに共鳴エネルギー転移現象を起こす第二物質とを含む生体・臓器・組織を内から照明し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された蛍光像の画像信号に基づいて生体・臓器・組織内の分子の相関や結合を検出する。

## 【0165】

この観察装置では、蛍光物質と結合して共鳴エネルギー転移現象を起こし得る物質を使用して蛍光像を取得することによって、生体・臓器・組織の中での分子の反応を可視化することができる。

## 【0166】

20. 本発明の別の観察装置は、第1項の観察装置において、照明装置は、照明光・励起光を外部に射出する複数の光射出部を有し、光射出部はいずれも生体・臓器・組織に導入可能である。

## 【0167】

この観察装置では、生体・臓器・組織を広い範囲にわたって照明できる。

## 【0168】

21. 本発明の別の観察装置は、第2項の観察装置において、照明装置は、光射出部の先端に取り付けられた、光を拡散させるバルーンをさらに備えている。

## 【0169】

この観察装置では、光射出部から射出される照明光・励起光がバルーンで散乱されるため、生体・臓器・組織の広い範囲が照明される。

## 【0170】

22. 第1項の観察装置において、生体は生きた哺乳類であり、哺乳類は、マウス・ラット・ウサギ・猫・犬・豚・牛・羊・ヤギ・馬・猿・ゴリラ・チンパンジー・人間を含んでいる。

## 【0171】

23. 第1項の観察装置において、臓器は、脳・肺・肝臓・脾臓・骨髄・胸腺・心臓・リンパ・血液・骨・軟骨・臍臓・肝臓・胆嚢・胃・腸・精巣・卵巣・子宮・直腸・神経系・線・血管を含んでいる。

## 【0172】

24. 第1項の観察装置において、組織は、複数の細胞が三次元的に構成されているものである。

## 【0173】

本発明は、ひとつには、生体・臓器・組織の観察方法に向けられており、下記の各項の観察方法を含んでいる。

【0174】

25. 本発明の観察方法は、生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影する。

【0175】

26. 本発明の別の観察方法は、照明光・励起光を外部に射出する光射出部を生体・臓器・組織に導入し、光射出部から照明光・励起光を射出して生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影して生体・臓器・組織の透過像と蛍光像の少なくとも一方の光学像を取得し、取得した光学像の画像を表示装置に表示する。

【0176】

27. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、生体・臓器・組織の腔に光射出部を挿入して照明する。

【0177】

28. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、光射出部を生体・臓器・組織に刺して照明する。

【0178】

29. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、光射出部を生体・臓器・組織に押し当てて照明する。

【0179】

30. 本発明の別の観察方法は、第27項の観察方法において、生体の口腔または鼻腔または子宮腔または肛門または耳の穴から光射出部を挿入して照明する。

【0180】

31. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、さらに生体・臓器・組織を内から撮影し、生体・臓器・組織を外から撮影した画像と生体・臓器・組織を内から撮影した画像とを表示装置に表示する。

【0181】

32. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、透過像の画像と蛍光像の画像とを並べて表示装置に表示する。

【0182】

33. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像を表示装置に表示する。

【0183】

34. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、生体・臓器・組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを表示装置に並べて表示する。

【0184】

35. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、生体・臓器・組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像を表示装置に表示する。

【0185】

36. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを並べて表示装置に表示する。

【0186】

37. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像を表示装置に表示する。

### 【0187】

38. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて励起光の種類に対応した複数の蛍光を分離して複数の蛍光像の画像を得る。

### 【0188】

39. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて生体・臓器・組織の自家蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を得る。

### 【0189】

40. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、透過波長帯域が異なる複数のフィルターを介して生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて少なくとも二つの蛍光物質に対応した少なくとも二つの蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも二つの蛍光像の画像を得る。

### 【0190】

41. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、透過波長帯域が異なる複数のフィルターを介して生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて生体・臓器・組織の自家蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を得る。

### 【0191】

42. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、第一物質と、第一物質と結合したときに共鳴エネルギー転移現象を起こす第二物質とを含む生体・臓器・組織を外から撮影して取得した蛍光像の画像に基づいて生体・臓器・組織内の分子の相関や結合を検出する。

### 【0192】

43. 本発明の別の観察方法は、第25項の観察方法において、照明光・励起光を外部に射出する複数の光射出部を生体・臓器・組織に導入して生体・臓器・組織を内から照明する。

### 【0193】

44. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、光射出部から射出される照明光・励起光を拡散させて照明する。

### 【0194】

45. 第25項の観察方法において、生体は生きた哺乳類であり、哺乳類は、マウス・ラット・ウサギ・猫・犬・豚・牛・羊・ヤギ・馬・猿・ゴリラ・チンパンジー・人間を含んでいる。

### 【0195】

46. 第25項の観察方法において、臓器は、脳・肺・肝臓・脾臓・骨髄・胸腺・心臓・リンパ・血液・骨・軟骨・臍臓・肝臓・胆嚢・胃・腸・精巣・卵巣・子宮・直腸・神経系・線・血管を含んでいる。

### 【0196】

47. 第25項の観察方法において、組織は、複数の細胞が三次元的に構成されているものである。

### 【0197】

本発明は、ひとつには、生体・臓器・組織を用いた実験方法に向けられており、下記の各項の実験方法を含んでいる。

### 【0198】

48. 本発明の実験方法は、照明光・励起光を外部に射出する光射出部を生体・臓器・組織に導入し、光射出部から照明光・励起光を射出して生体・臓器・組織を内から照明

し、生体・臓器・組織を外から撮影して生体・臓器・組織の蛍光像を取得し、取得した蛍光像の画像を他の画像と比較して生体・臓器・組織内の蛍光物質の量や面積の経時的変化を比較したり検討したりする。

#### 【0199】

49. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、さらに生体・臓器・組織を内から撮影して生体・臓器・組織の蛍光像を取得し、生体・臓器・組織を外から撮影した蛍光像の画像と生体・臓器・組織を内から撮影した蛍光像の画像とを用いて生体・臓器・組織内の蛍光物質の量や面積の変化をミクロ的かつマクロ的に観察することによって蛍光物質の量や面積の経時変化を比較または検討する。

#### 【0200】

50. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、透過像の画像と蛍光像の画像とに基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。

#### 【0201】

51. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、透過像と蛍光像とを重ねた画像に基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。

#### 【0202】

52. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、生体・臓器・組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とに基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。

#### 【0203】

53. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、生体・臓器・組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像に基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。

#### 【0204】

54. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とに基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。

#### 【0205】

55. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、生体・臓器・組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像に基づいて生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。

#### 【0206】

56. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて励起光の種類に対応した複数の蛍光を分離して複数の蛍光像の画像を得ることによって生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。

#### 【0207】

57. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、波長が異なる複数種類の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて生体・臓器・組織の自家蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を得ることによって生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。

#### 【0208】

58. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、透過波長帯域が異なる複数のフィルターを介して生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて少なくとも二つの蛍光物質に対応した少なくとも二つの蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも二

つの蛍光像の画像を得ることによって生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。

#### 【0209】

59. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、特定の波長の励起光で生体・臓器・組織を内から照明し、透過波長帯域が異なる複数のフィルターを介して生体・臓器・組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて生体・臓器・組織の自家蛍光を分離して生体・臓器・組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を得ることによって生体・臓器・組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0210】

【図1】本発明の第一実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。

【図2】図1に示された結像光学系ターレットの平面図である。

【図3】本発明の第一実施形態の観察装置による観察のフローチャートを示している

。 【図4】本発明の第二実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。

【図5】本発明の第三実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。

【図6】本実施形態の観察装置による観察のフローチャートを示している。

【図7】本実施形態の観察装置による別の観察のフローチャートを示している。

【図8】本発明の第四実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。

【図9】本発明の第五実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。

【図10】本発明の第六実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。

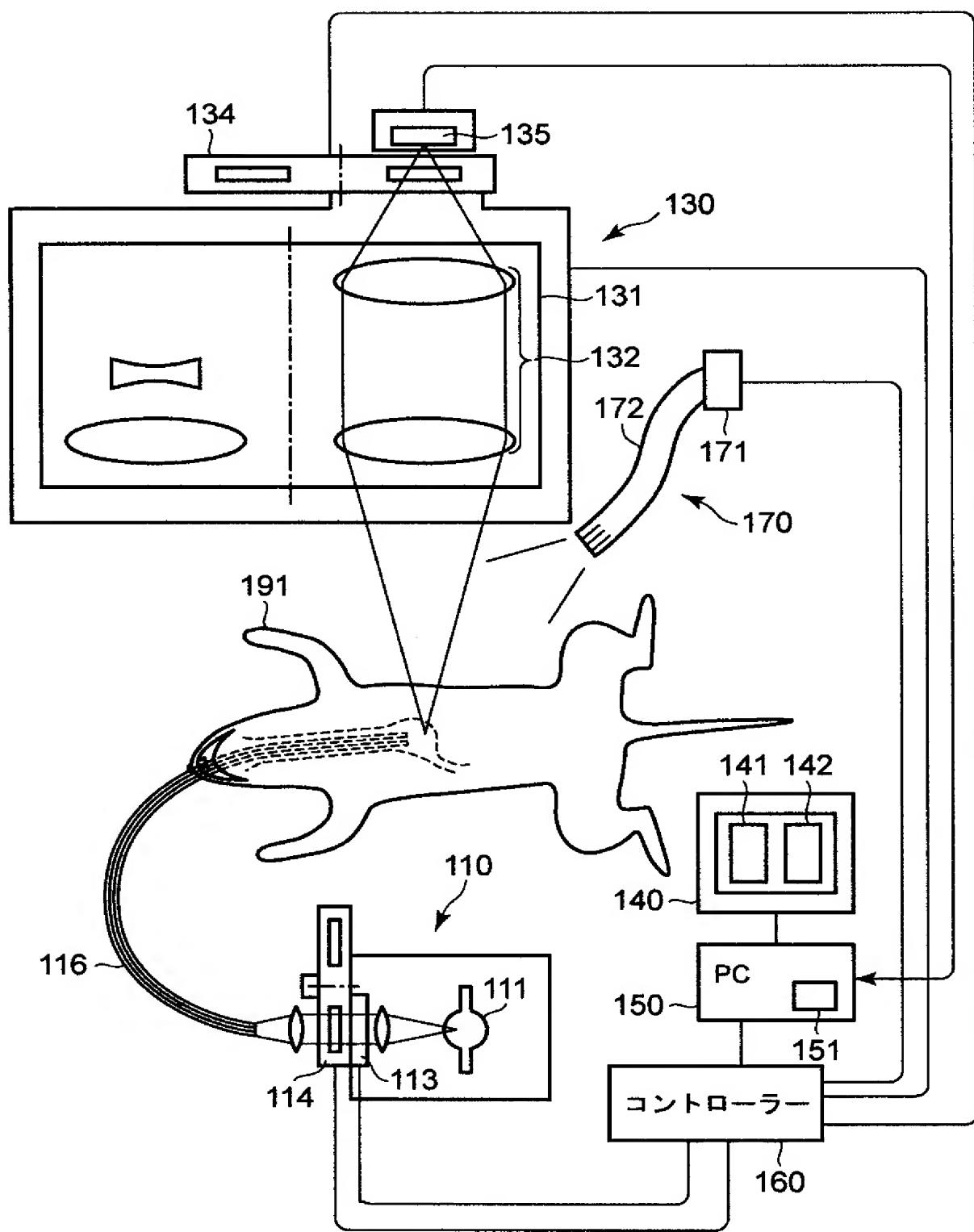
【図11】本発明の第七実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。

#### 【符号の説明】

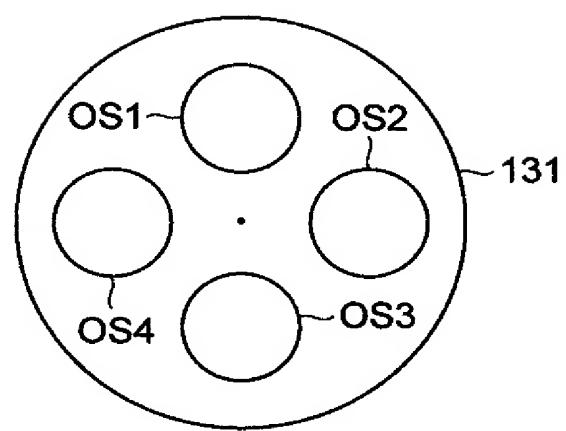
#### 【0211】

110…照明装置、110A…照明装置、111…光源、113…シャッター、114…照明光フィルターターレット、116…光射出部、117…光射出部、118…光射出部、130…撮影装置、131…結像光学系ターレット、132…結像光学系、134…受光用フィルターターレット、135…撮像素子、140…表示装置、141…画像、142…画像、143…画像、144…画像、145…画像、146…画像、147…画像、150…画像処理部、151…画像記録部、160…コントローラー、162…コントローラー、164…コントローラー、170…照明光学系、171…光源、191…マウス、193…腸、195…組織、210…照明装置、210A…照明装置、211…レーザーコンバイナー、216…光射出部、219…受光部、220…生体内観察装置、222…ガルバノメーターミラー、270…照明光学系、271…光源、272…光射出部、OS1…結像光学系、OS2…結像光学系、OS3…結像光学系、OS4…結像光学系。

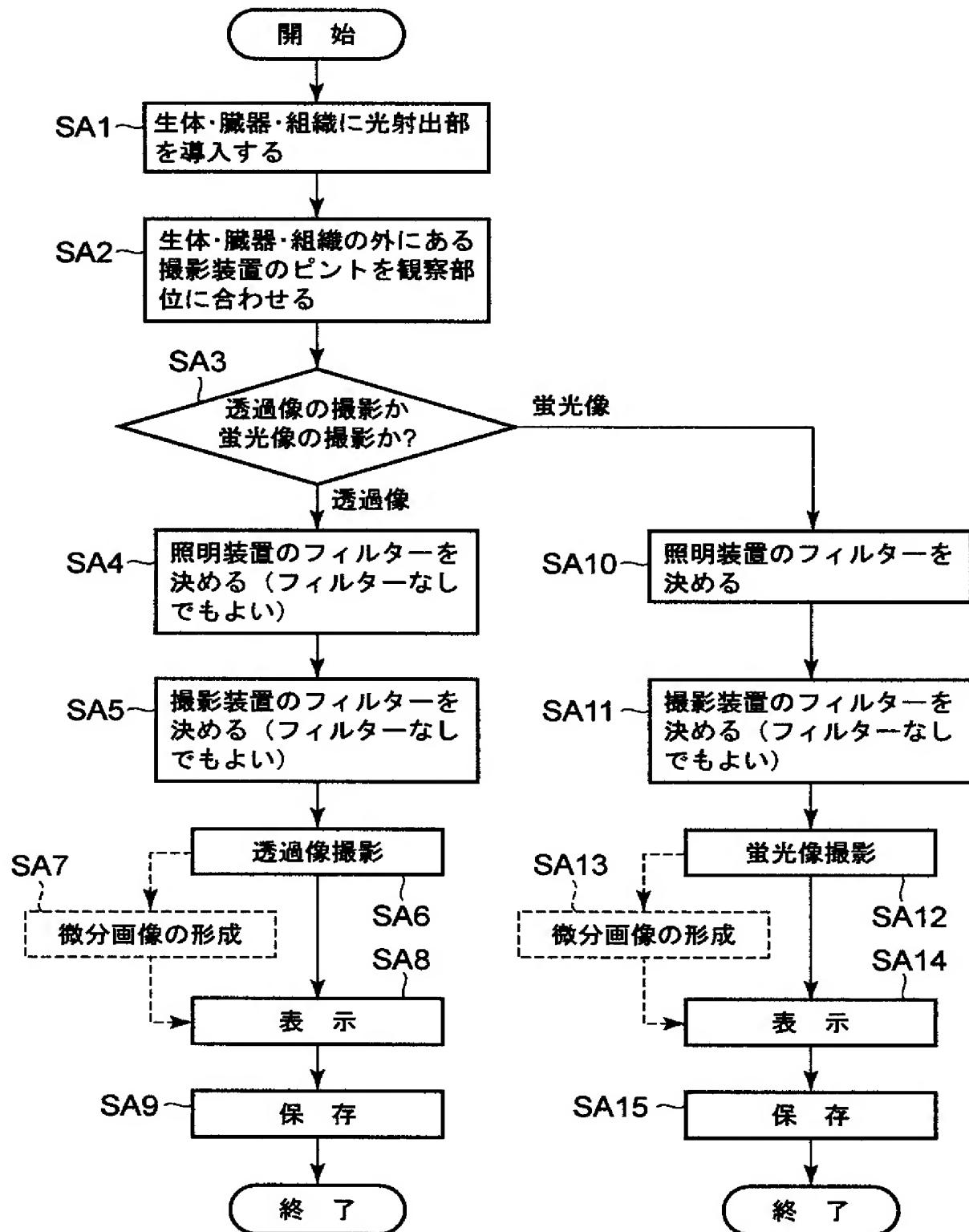
【書類名】 図面  
【図 1】



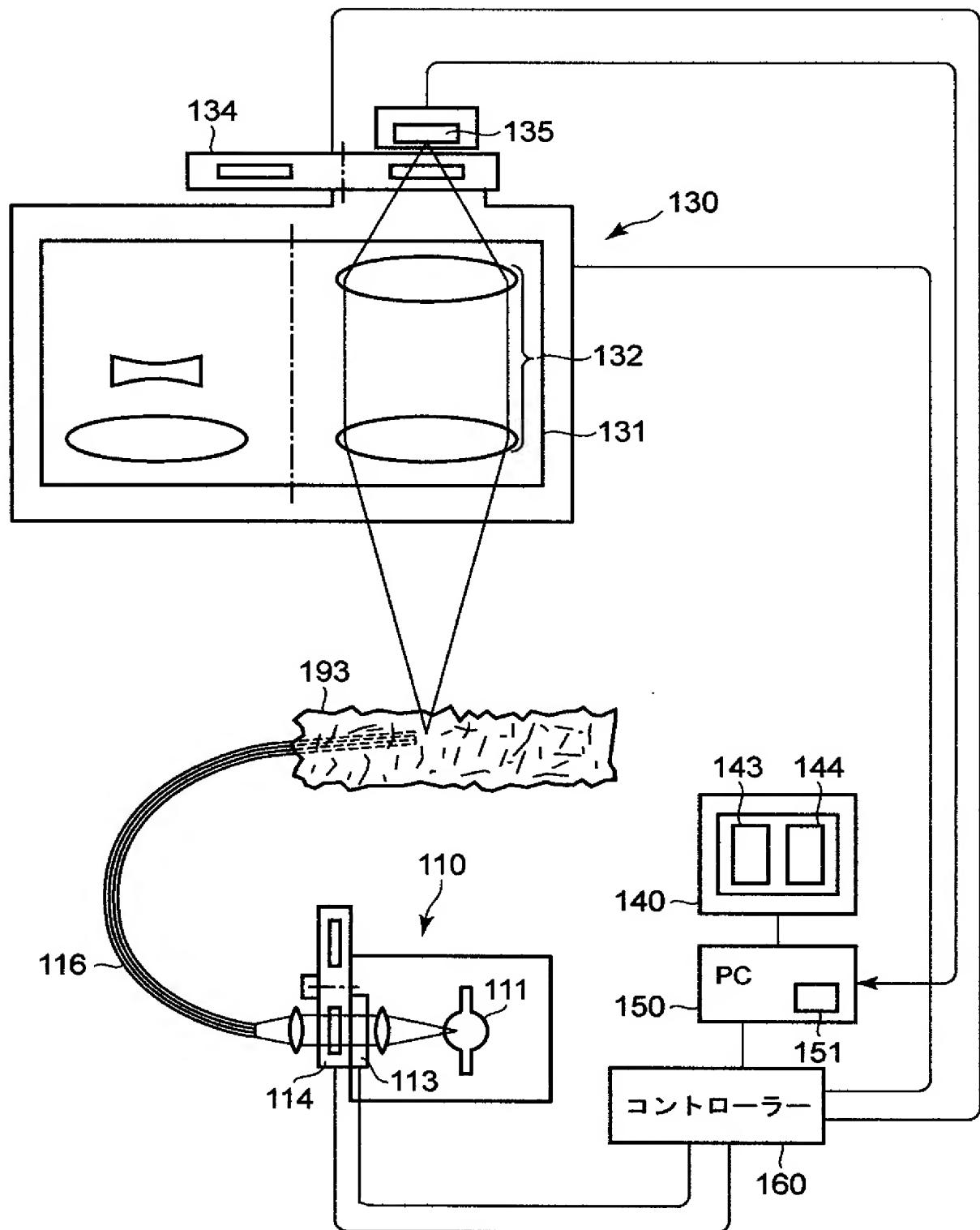
【図 2】



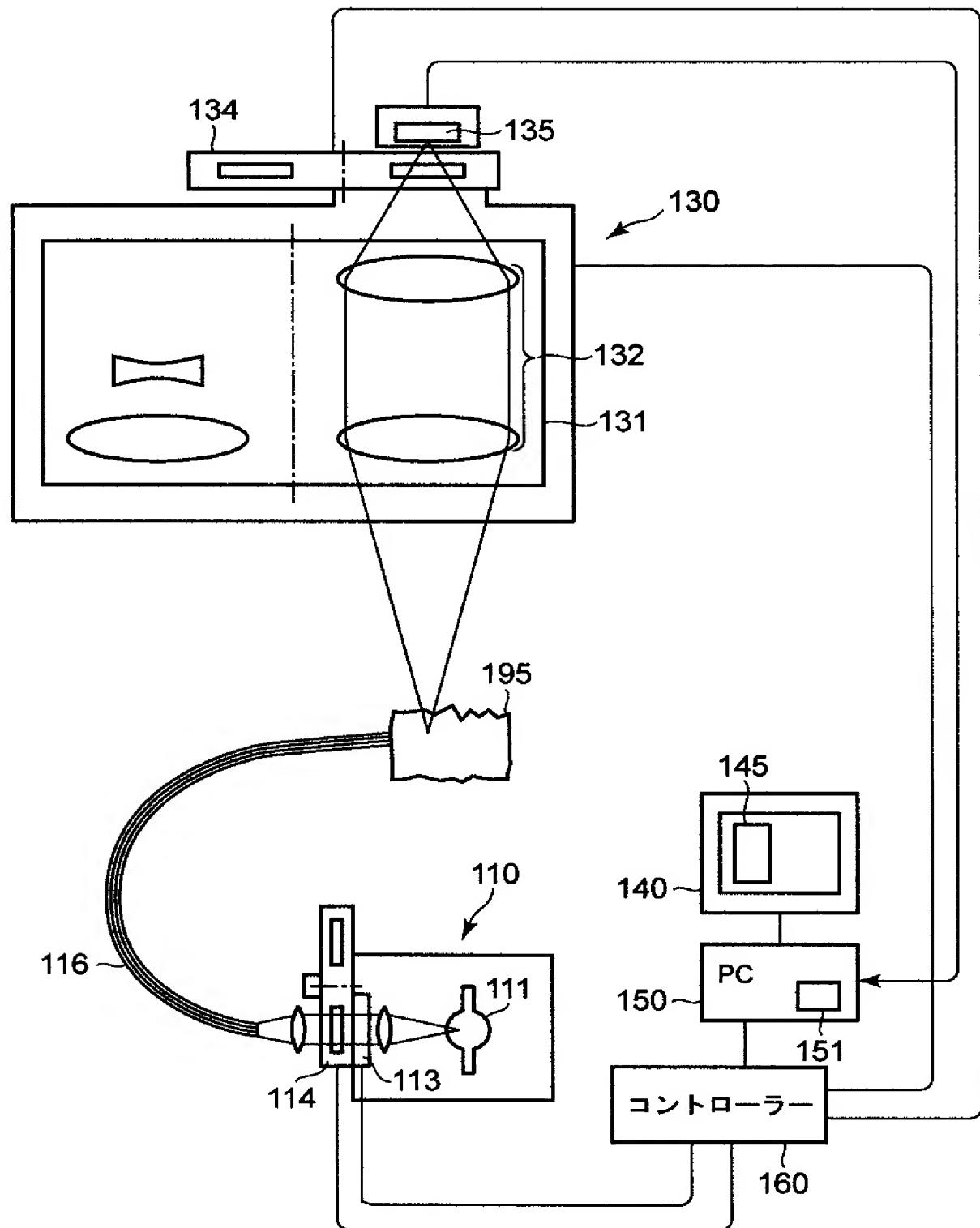
【図3】



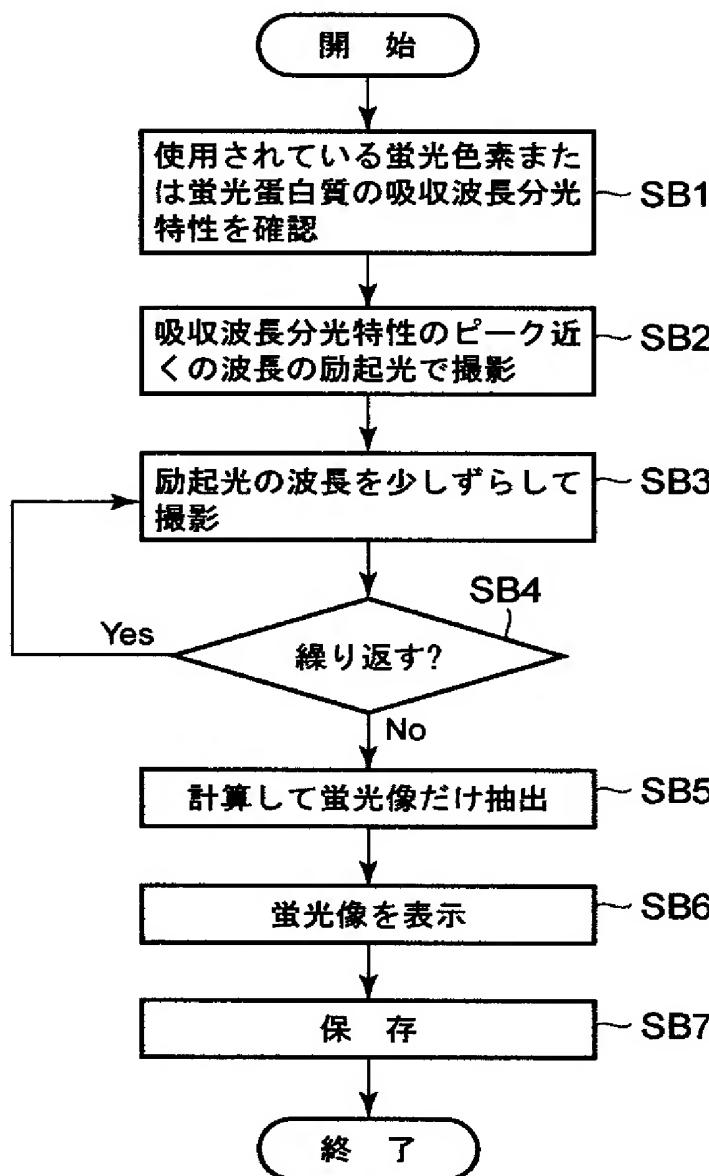
【図 4】



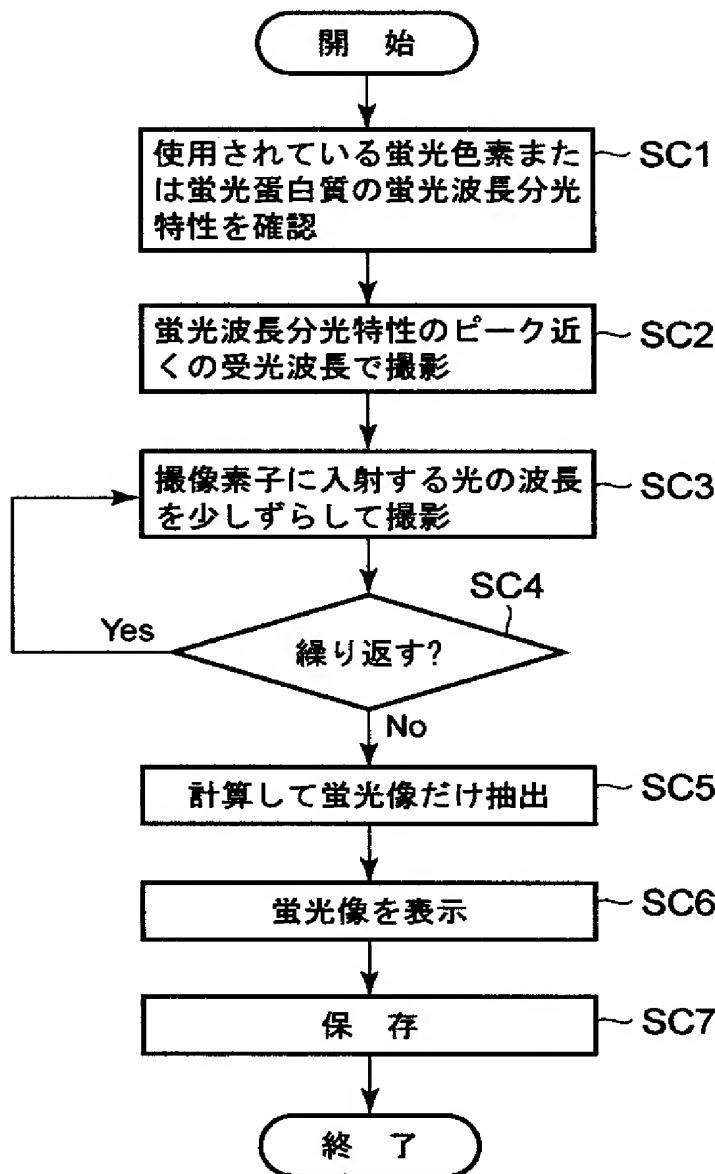
【図 5】



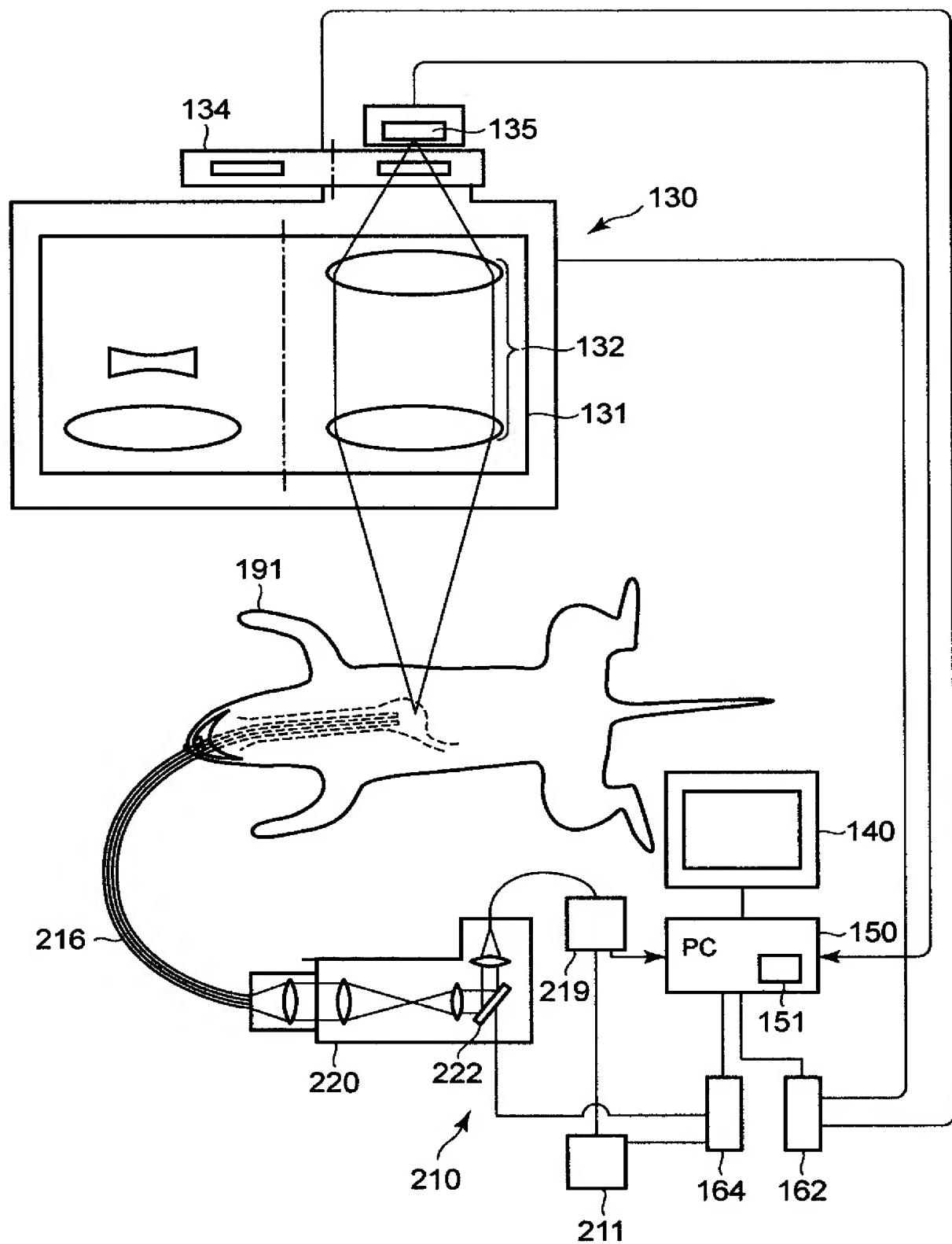
【図 6】

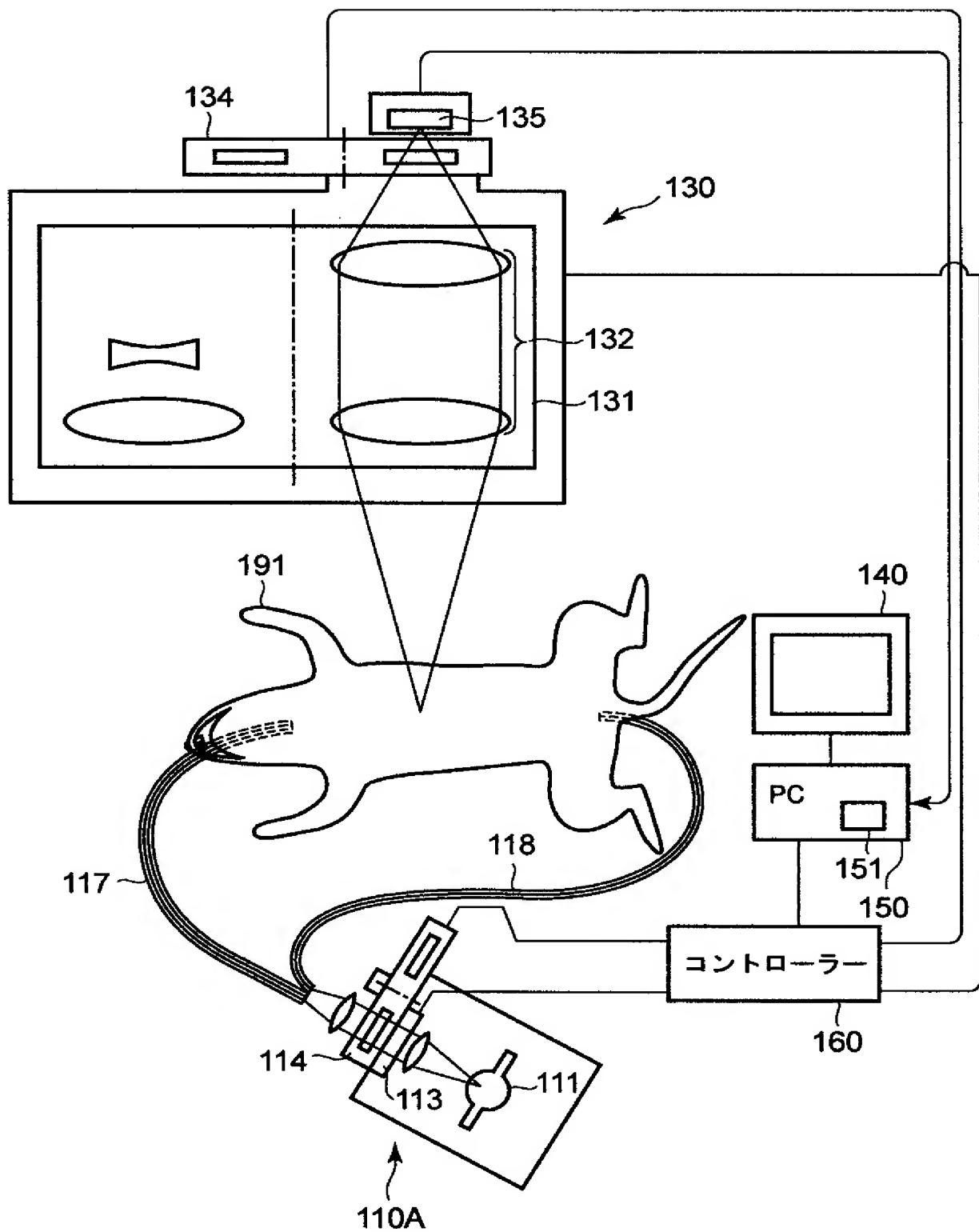


【図 7】

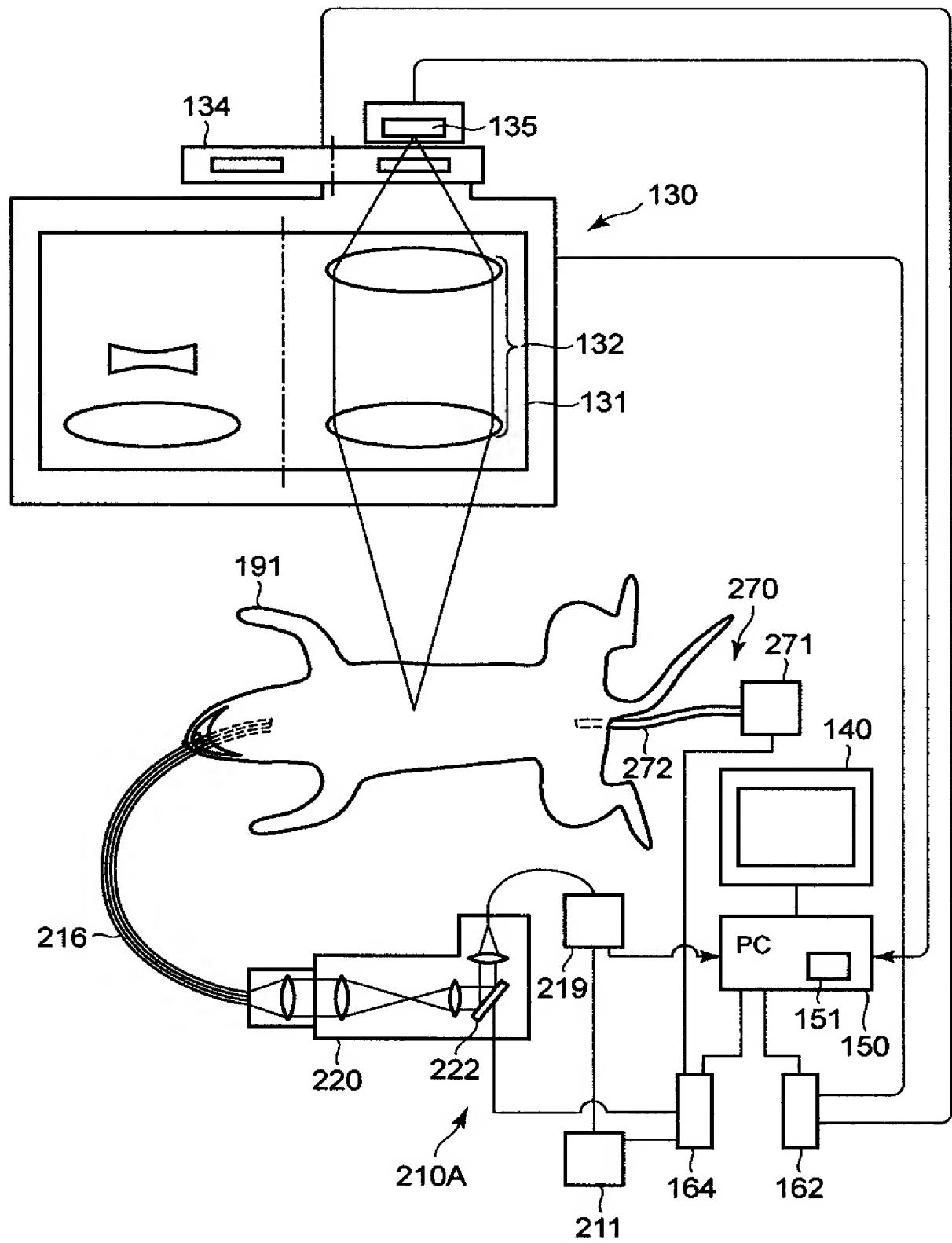


【図 8】

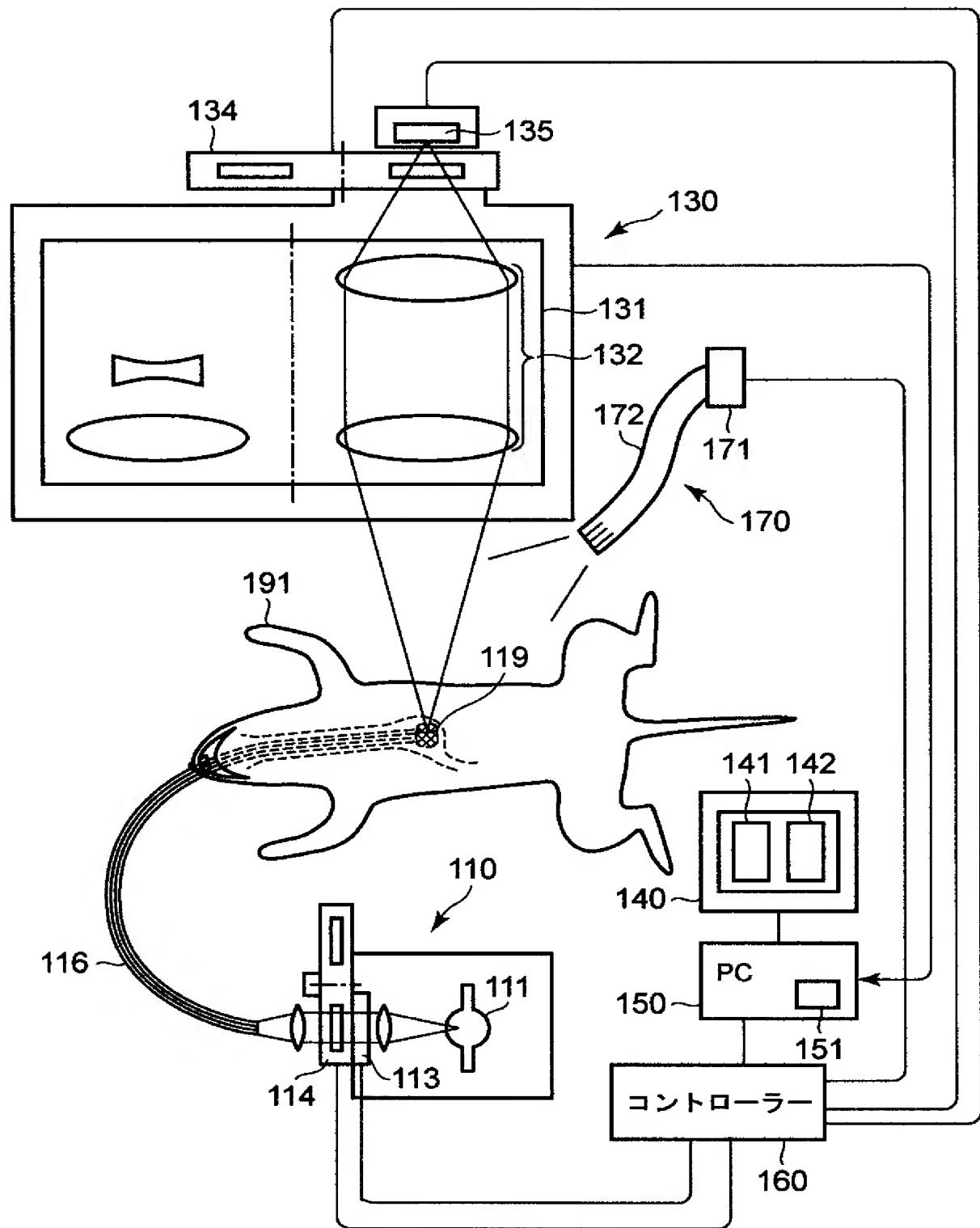




【図 10】



【図 1-1】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】生体・臓器・組織を効率よく照明し解像度よく観察する技術を提供する。

【解決手段】観察装置は、生体・臓器・組織を内から照明するための照明装置110と、生体・臓器・組織を外から撮影して生体・臓器・組織の透過像と蛍光像の少なくとも一方の光学像を取得するための撮影装置130とを備えている。照明装置110は、照明光・励起光を発する光源111と、照明光・励起光を外部に射出する光射出部116とを備えており、光射出部116は生体・臓器・組織に導入可能である。撮影装置130は、生体・臓器・組織からの光を結像させる結像光学系132と、結像光学系132によって結像された光学像を光電変換して画像信号を生成する撮像素子135と、画像を表示するための表示装置140と、撮影装置130からの画像信号を処理して表示装置140に表示する画像を形成するための画像処理部150とをさらに備えている。

【選択図】 図1

出願人履歴

0 0 0 0 0 3 7 6

20031001

名称変更

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

オリンパス株式会社